

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
20. September 2001 (20.09.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/68100 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/64,
9/16. 9/20

5, 67067 Ludwigshafen (DE). BREITENBACH, Jörg
[DE/DE]; Hans-Sachs-Ring 95a, 68199 Mannheim (DE).
ROSENBERG, Jörg [DE/DE]; Bruchstr. 29, 67158
Ellerstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/02940

(22) Internationales Anmeldedatum:
15. März 2001 (15.03.2001)

(74) Anwalt: GOLDSCHEID, Bettina: BASF Aktiengesellschaft, 67056 Ludwigshafen (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (national): CA, JP, US.

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

(30) Angaben zur Priorität:
100 13 289.8 17. März 2000 (17.03.2000) DE

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist: Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): ABBOTT LABORATORIES [US/US]; 100. Abbott

Park Road. Abbott Park, IL 60064 (US).

Zur Erklärung der Zwei-Buchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MAEGERLEIN, Markus [DE/DE]; Eichendorffstr. 8, 68167 Mannheim (DE). HANTKE, Thomas [DE/DE]; Landauerstrasse

A1

(54) Title: TORASEMIDE-CONTAINING PHARMACEUTICAL PREPARATIONS

(54) Bezeichnung: TORASEMID ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to stable pharmaceutical preparations that contain torasamide in non-crystalline form.

(57) Zusammenfassung: Stabile pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend Torasemid in nicht-kristalliner Form.

Torasemid enthaltende pharmazeutische Zubereitungen

Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft Zubereitungen des Wirkstoffs Torasemid, in denen das Torasemid im wesentlichen nicht-kristallin vorliegt. Weiterhin betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung solcher Zubereitungen sowie Arzneiformen, 10 enthaltend solche Zubereitungen.

Torasemid (1-Isopropyl-3-[(4-m-toluidino-3-pyridyl)sulfonyl]-harnstoff ist ein Schleifendiuretikum, welches in unterschiedlichen Dosierungen zur Behandlung von Hypertonie, Ödemen 15 und Niereninsuffizienz eingesetzt wird.

Von Torasemid sind bisher drei polymorphe Formen bekannt.

Die Modifikationen I und II sind in Acta Cryst., 1978, S 2659-2662 und Acta Cryst., 1987, S. 1304-1310, beschrieben. Aus 20 US Re 34,672 und 34,680 ist bekannt, dass sich die Modifikation II rasch in die Modifikation I umlagert. Aus der US-A 5,914,336 ist eine weitere Modifikation III bekannt, die auch als Gemisch mit der Modifikation I eingesetzt werden kann.

25

In der WO 93/00097 sind lagerstabile Formulierungen des Torasemids beschrieben, in denen der Wirkstoff vorzugsweise in Form der Modifikation I eingesetzt wird.

30 Dieses Vorgehen birgt mehrere Nachteile. Der Wirkstoff muß nach der Synthese aufwendig und teuer weiterverarbeitet werden, um die benötigte Modifikation I zu erhalten. Weiterhin muß der Wirkstoff in einer eng definierten Teilchengröße vorliegen (90 % \leq 96 μm und 50 % \leq 48 μm), damit die gewünschte schnelle Wirkstoff-35 freisetzung erreicht wird. Dies macht entsprechende Mahl- und Klassifizierungsschritte notwendig.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, Torasemid enthaltende pharmazeutische Zubereitungen bereit zu stellen, die die mit dem 40 Auftreten von polymorphen Formen einhergehenden Nachteile vermeiden helfen.

Demgemäß wurden lagerstabile feste oder halbfeste Zubereitungen gefunden, in denen das Torasemid im wesentlichen nicht-kristallin 45 vorliegt. Vorzugsweise stellen die Zubereitungen eine sogenannte "feste Lösung" dar. Die Zubereitungen können aber auch homogen in der Bindemittelmatrix dispergierte amorphe Agglomerate enthalten,

wobei die Größe solcher Agglomerate vorzugsweise im Bereich von $\leq 1 \mu\text{m}$ liegt.

Im wesentlichen nicht-kristallin bedeutet im Sinne dieser Erfindung, dass nicht mehr als 5 %, bevorzugt nicht mehr als 2 %, des Wirkstoffs in Form von Kristallen vorliegt. Besonders bevorzugt sind Zubereitungen, die frei von kristallinem Wirkstoff sind.

- 10 Der Begriff der festen Lösung ist dem Fachmann bekannt und beschreibt im wesentlichen molekulardisperse Systeme, in denen der Wirkstoff homogen in einer als Lösungsmittel dienenden Bindemittelmatrix dispergiert ist.
- 15 Im Sinne dieser Erfindung bedeutet Torasemid auch die entsprechenden pharmakologisch akzeptablen Salze wie beispielsweise Salze mit organischen Säuren wie Essigsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Ascorbinsäure, Methansulfonsäure, Zitronensäure oder mit anorganischen Säure wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure.
- 20

Erfindungsgemäß ist die Bindemittelmatrix in wässrigen Systemen zumindest teilweise löslich oder quellbar.

- 25 Als Bindemittelkomponenten kommen insbesondere thermoplastisch verarbeitbare Komponenten in Betracht.

Vorzugsweise enthalten die Zubereitungen mindestens eine Bindemittelkomponente ausgewählt unter:

- 30 Homo- und Copolymeren von N-Vinylverbindungen wie N-vinyl-lactamen, beispielsweise N-vinylcaprolactam oder N-vinyl-piperidon, N-Vinylformamid oder N-Vinylimidazol; insbesondere Homo- und Copolymeren des N-Vinylpyrrolidons (NVP) mit K-Werten nach Fikentscher im Bereich von 10 bis 100, bevorzugt 17 bis 90, besonders bevorzugt im Bereich von K 30 (Vgl. H. Fikentscher, Cellulosechemie 13 (1932), S. 58-64 und 71-74, wie Polyvinylpyrrolidon (PVP), Copolymeren mit Vinylestern, insbesondere N-Vinylacetat, beispielsweise Copolymeren aus 60 Gew.-% NVP und
- 40 40 Gew.-% Vinylacetat;

Acrylathaltige Polymeren wie Polyacrylaten, Polymethacrylaten, Copolymeren der Acrylsäure oder der Methacrylsäure, insbesondere deren Copolymeren mit Alkylestern der Acrylsäure oder Methacrylsäure wie Ethylacrylat, Butylacrylat oder Dialkylaminoalkylestern;

Solche Polymere sind beispielsweise unter der Handelsbezeichnung Eudragit® kommerziell erhältlich.

Cellulosederivaten, insbesondere Cellulosestern und Cellulose-
5 ethern wie Alkylcellulosen, beispielsweise Methylcellulose (\bar{M}_z 20000 bis 150000) oder Ethylcellulose, Hydroxyalkylcellulosen, beispielsweise Hydroxypropylcellulose (\bar{M}_z 60000 bis 1,2 Mio), Hydroxyalkyl-Alkylcellulosen, beispielsweise Hydroxypropyl-Methylcellulose (\bar{M}_z 10000 bis 150000), Cellulosephthalate, beispielsweise Celluloseacetatphthalat (\bar{M}_z 40000);

Polyethylenglykole mit Molekulargewichten im Bereich von 400 bis 100000, bevorzugt 4000 bis 20000;

15 modifizierten Stärken oder Stärkeabbauprodukten wie beispielsweise Maltodextrin;

niedermolekulare Matrixkomponenten wie Zuckeralkoholen, beispielsweise Maltit, Mannit, Sorbit, Xylit, Erythrit oder Isomalt;

20 natürlichen oder überwiegend natürlichen Bindemitteln wie Gelatine, Xanthangummi, Alginaten, Polylactiden, Polyaminosäuren oder Mannanen, beispielsweise Galactomannan;

25 Es können auch Mischungen der genannten Polymere eingesetzt werden.

Besonders bevorzugte Bindemittel sind Homo- und Copolymere des N-Vinylpyrrolidons mit K-Werten von 17 bis 30, insbesondere ein 30 Copolymer mit Vinylacetat der Zusammensetzung VP/VAc 60/40.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können den Wirkstoff in Mengen von 0,5 bis 95 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 60 Gew.-%, besonders bevorzugt 5 bis 25 Gew.-%, enthalten.

35 Der Anteil an Hilfsstoffen kann dementsprechend 5 bis 99,5 Gew.-% betragen, wobei der Anteil an matrixbildenden Bindemitteln vorzugsweise 5 bis 99,5, besonders bevorzugt 40 bis 90 Gew.-% beträgt.

40 Weiterhin können die Zubereitungen noch 0 bis 94,5 Gew.-%, bevorzugt 5 bis 25 Gew.-%, übliche pharmakologisch akzeptable Hilfsstoffe enthalten, beispielsweise oberflächenaktive Substanzen wie Tenside, pH-beeinflussende Zusätze, Weichmacher, Füllstoffe, Gleitmittel, Stabilisatoren wie Konservierungsmittel oder Antioxidantien, Aromen, Farbstoffe oder geschmacksmaskierende Stoffe.

Als Tenside eignen sich beispielsweise Sucroseester, alkoxylierte Fettalkohole, alkoxylierte Fettsäuren oder Fettsäureglycerinester, ethoxylierte Sorbitanfettsäureester, polyoxyethyliertes hydriertes Rizinusöl, insbesondere

5

Weiterhin eignen sich Polyoxyethylen-polyoxypropylen-Blockcopolymere, die auch als Poloxamere bekannt sind, beispielsweise Poloxamer 407 oder Poloxamer 338.

10 Bevorzugt enthalten die erfindungsgemäßen Zubereitungen als Tenside ethoxyliertes hydriertes Rizinusöl, insbesondere PEG-35 oder PEG-40-, oder Poloxamere, insbesondere Poloxamer 407. Diese Tenside werden bevorzugt in Mengen von 5 bis 15 Gew.-% eingesetzt.

15

Als pH-beeinflussende Zusätze eignen sich beispielsweise organische Carbonsäuren oder deren physiologisch akzeptable Salze - wie z.B. Essigsäure, Maleinsäure, Weinsäure, Zitronensäure -, Zuckersäuren wie z.B. Ascorbinsäure, Aminosäuren wie

20 z.B. Glutaminsäure oder Argininsäure, weiterhin anorganische Säuren oder deren Salze wie beispielsweise Carbonate, Hydrogen-carbonate, Phosphorsäure, Hydrogenphosphate oder Dihydrogen-phosphate.

25 Als pH-beeinflussende Zusätze werden insbesondere Zitronensäure und Natriumacetat eingesetzt. Diese Zusätze können in Mengen von 0,1 bis 20 Gew.-%, vorzugsweise 2 bis 5 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge der Zubereitung, eingesetzt werden.

30 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitungen kann durch Sprüheinbettung, Sprühtrocknung, Copräzipitation oder Lyophilisation erfolgen. So kann man beispielsweise den Wirkstoff gemeinsam mit den Matrixkomponenten in Wasser oder einem organischen Lösungsmittel wie beispielsweise Methanol, Ethanol, Isopropanol,

35 Methylchlorid, Toluol oder bevorzugt Tetrahydrofuran lösen und anschließend durch Einkomponentendüsen, Mehrkomponentendüsen oder über rotierende Scheiben versprühen.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitungen erfolgt vor-
40 zugsweise durch Schmelzeverfahren. Dazu wird zunächst eine homogene Schmelze der Einsatzstoffe hergestellt, die anschliessend extrudiert und der Formgebung unterworfen wird. Man kann eine Vormischung aller Komponenten aufschmelzen oder zunächst eine Schmelze der Hilfsstoffe herstellen und dann den Wirkstoff
45 zudosieren.

Die Herstellung der Schmelze kann in an sich bekannten geeigneten Vorrichtungen wie beheizbaren Rührkesseln oder Knetern bei Schmelztemperaturen von 40 bis 170°C, vorzugsweise ... bis 140°C, erfolgen. Die homogene Schmelze wird dann üblicherweise durch 5 eine Düse oder eine Lochplatte extrudiert. Vorzugsweise erfolgt die Verarbeitung der Schmelze in einem Schneckenkneter oder Schneckenextruder, vorzugsweise in einem Doppelschneckenextruder. Die aus der Düse oder der Lochplatte austretenden noch thermoplastischen Stränge können beispielsweise durch übliche Abschlag- 10 techniken wie Heiss- oder Kaltabschlag zu Granulaten geformt werden. Man kann die erstarrten Stränge auch durch geeignete Mahlverfahren zu Granulaten verarbeiten. Man kann die noch thermoplastischen Stränge auch nach dem beispielsweise aus der EP-A 240 906 bekannten Kalandrierverfahren direkt zu Tabletten 15 verformen.

Das Verfahren wird vorzugsweise in Abwesenheit von Wasser oder organischen Lösungsmitteln durchgeführt. Es kann sich jedoch empfehlen bis zu 3 Gew.-% an Wasser als weichmachenden Zusatz 20 einzusetzen. Dieses Wasser kann gewünschtenfalls auch vor der Extrusion der Schmelze durch Anlegen eines Vakuums entfernt werden.

Die Erfindung betrifft auch feste oder halbfeste, lagerstabile 25 Arzneiformen, vorzugsweise feste Arzneiformen für die perorale Anwendung.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können als Tabletten, Film-tabletten, als Füllung für Hart- oder Weichgelatine-Kapseln oder 30 Sachets, als Granulate oder Trinkgranulate eingesetzt werden.

Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Zubereitungen auch in nicht-peroralen Arzneiformen, wie zum Beispiel Suppositorien, eingesetzt werden.

35 So kann gemahlienes Extrudat mit für die Tablettierung üblichen Hilfsstoffen wie Bindemitteln, Füllmitteln, Sprengmitteln, Fliessregulierungsmitteln oder Formentrennmitteln gemischt und anschliessend auf einer konventionellen Tablettenpresse zu 40 Tabletten gepresst werden. Die Korngrösse des gemahlenen Extrudats beträgt vorzugsweise < 1500 µm. Die Tablettierungsmischung kann auch ein Matrixretardierungsmittel enthalten.

Die Tabletten können auch mit einem Filmüberzug versehen werden. 45 Auf diesem Wege können auch magensaftresistente Filmtabletten hergestellt werden, oder Filmtabletten mit einem die Wirk-

stoff-Freisetzung verzögernden Überzug, beispielsweise eine retardierende Polymere vom Eudragit-Typ enthaltenden Überzug.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können auch als Pulver-
5 mischung mit üblichen Hilfsstoffen in Hartgelatinekapselfn oder in Sachets gefüllt werden oder als Füllung für Weichgelatine-Kapseln dienen.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen werden dabei in solchen
10 Mengen eingesetzt, dass pro Dosiseinheit typischerweise 2,5 bis 200 mg, bevorzugt 2,5 bis 20 mg, Torasemid enthalten sind.

Man kann auch Kombinationsarzneiformen mit weiteren Diuretika herstellen, beispielsweise mit Furosemid, Hydrochlorthiazid,
15 Amilorid, Triamteren und Spironolacton.

Mit Hilfe der erfindungsgemäßen Zubereitungen lassen sich lagerstabile Arzneiformen herstellen, in denen das Torasemid nicht-kristallin und vorzugsweise als feste Lösung oder amorph
20 vorliegt. Mit Hilfe von DSC-Messungen (Differential Scanning Calorimetry) oder WAXS-Aufnahmen (WideAngle X-Ray-Spectroscopy-Weitwinkelröntgenstreuung) lässt sich zeigen, daß die Zubereitungen keine kristallinen Anteile aufweisen. Auf diese Weise kann das Problem der unterschiedlichen Stabilität und Bioverfügbarkeit
25 der polymorphen Formen vermieden werden.

Beispiele

Beispiele 1 bis 6

30 In einem Einschneckenextruder (Schneckenlänge 170 mm, Schnecken-durchmesser 6,4 mm, wurden die in Tabelle I aufgeführten Mischungen aufgeschmolzen und extrudiert. Die drei Heizzonen des Extruders wiesen folgendes Temperaturprofil auf: Zone 1: 65 bis 76°C, Zone 2: 100 bis 130°C, Zone 3: 110 bis 140°C. Die Drehzahl
35 der Schnecke betrug 120 bis 180 U/min.

Die aus der Düse austretenden homogenen Stränge wurden im erstarrten Zustand zu Granulaten mit einer Korngröße < 1500 µm gemahlen.

40

45

Tabelle I: (Angaben in Gew.-%)

Formulierung Nr.	1	2	3	4	5	6
Torasemid	20	20	20	20	20	20
Kollidon VA 64	75	75	75	70	70	
Kollidon K17						75
Zitronensäure anh.				5		
Cremophor® RH 40	5					
Natriumacetat anh.					5	
Poloxamer 407		5		5	5	5
Saccharosemonopalmitat			5			

5 Kollidon® VA 64: Copolymer aus 60 Gew.-% N-Vinylpyrrolidon und 40 Gew.-% Vinylacetat, Firma BASF

10 Kollidon K17: Polyvinylpyrrollidone, K-Wert 17, Firma BASF

15 Cremophor RH 40: PEG-40-hydrogeniertes Rizinusöl, Firma BASF

Beispiel 7: Herstellung von Tabletten

Gemahlenes Extrudat (wie in den Formulierungen Nr. 1 bis 6 beschrieben) wird mit den unten angegebenen Hilfsstoffen in den entsprechenden Mengen gemischt und zu gewölbten Tabletten mit einem Gewicht von 200 mg und einem Durchmesser von 8 mm gepresst.

Formulierung 1	50 mg
25 Crosscarmelose	10 mg
CaHPO ₄ anhydrat.	136 mg
Aerosil 200 ⁺	2 mg
Magnesiumstearat	2 mg

30 +): hochreines Siliciumdioxid; BET-Oberfläche 200 ± 25 m², mittl. Grösse der Primärteilchen 12 nm

Beispiel 8: Herstellung von matrixretardierten Tabletten

35 Analog Beispiel 7 werden Tabletten der folgenden Zusammensetzung hergestellt:

Formulierung 1	50 mg
CaHPO ₄	133 mg
40 Crosscarmelose	5 mg
Eudragit RL ⁺	8 mg
Aerosil 200	2 mg
Magnesiumstearat	2 mg

45 +): Eudragit RL: Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat, trimethylammonium-methacrylatchlorid (1:2:0,2), Fa. Roehm

Beispiel 9: Herstellung von Filmtabletten mit modifizierter Wirkstofffreisetzung

Die Tabletten gemäß Beispiel 7 werden mittels eines konventionellen Sprühverfahrens in einem Coater mit einem Filmüberzug versehen.

Tablettengewicht	204,55 mg
Zusammensetzung des Überzugs:	
10 Eudragit L100-55	2,28 mg
Polyoxyethylen-20-sorbitammonooleat	0,04 mg
NaOH	0,03 mg
Simethicone	0,01 mg
Talkum	1,52 mg
15 Macrogol 6000	0,67 mg

Beispiel 10: Hartgelatinekapseln; Sachets

Hartgelatinekapseln der Grösse 1 oder Sachets werden mit 100 mg der homogenen Pulvermischung der folgenden Zusammensetzung befüllt:

Formulierung 1	40 mg
Mannitol	49,5 mg
25 Aerosil 200	0,5 mg

In der Abbildung sind die WAXS-Aufnahmen von Torasemid als kristalline Rohware (obere Linie) und von Torasemid-Extrudat (untere Linie) abgebildet.

30

35

40

45

Patentansprüche

1. Stabile feste oder halbfeste pharmazeutische Zubereitung,
5 enthaltend Torasemid in im wesentlichen nicht-kristalliner Form.
2. Zubereitungen nach Anspruch 1, enthaltend mindestens eine Bindemittelkomponente und gegebenenfalls weitere pharmazeutisch akzeptable Hilfsstoffe.
10
3. Zubereitungen nach Anspruch 1, enthaltend Torasemid in Form einer festen Lösung in einer Bindemittelmatrix.
15
4. Zubereitungen nach Anspruch 1 oder 2, in denen das Torasemid in Form amorphen Agglomerate vorliegt.
15
5. Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, enthaltend mindestens eine Bindemittelkomponente ausgewählt aus der
20 Gruppe bestehend aus Homo- und Copolymeren des N-Vinyl-pyrrolidons.
6. Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, enthaltend
 - a) 0,5 bis 95 Gew.-% Torasemid
 - 25 b) 5 bis 99,5 Gew.-% mindestens einer Bindemittelkomponente
 - c) 0 bis 94,5 Gew.-% weitere pharmazeutisch akzeptable Hilfsstoffe, wobei die Summe der Komponenten a), b) und gegebenenfalls c) 100 Gew.-% beträgt.
- 30 7. Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, enthaltend 0,1 bis 20 Gew.-% eines Tensids.
8. Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 bis 7, enthaltend 0,1 bis 20 Gew.-% einer pH-stabilisierenden Verbindung.
35
9. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man Torasemid mit mindestens einer Bindemittelkomponente und gegebenenfalls weiteren pharmazeutisch akzeptablen Hilfsstoffen in der Schmelze homogen vermischt und anschliessend extrudiert.
40
10. Lagerstabile Arzneiformen Verabreichung, enthaltend Zubereitungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8.
45

10

Torasemid enthaltende pharmazeutische Zubereitungen

Zusammenfassung

5

Stabile pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend Torasemid in
nicht-kristalliner Form.

10

15

20

25

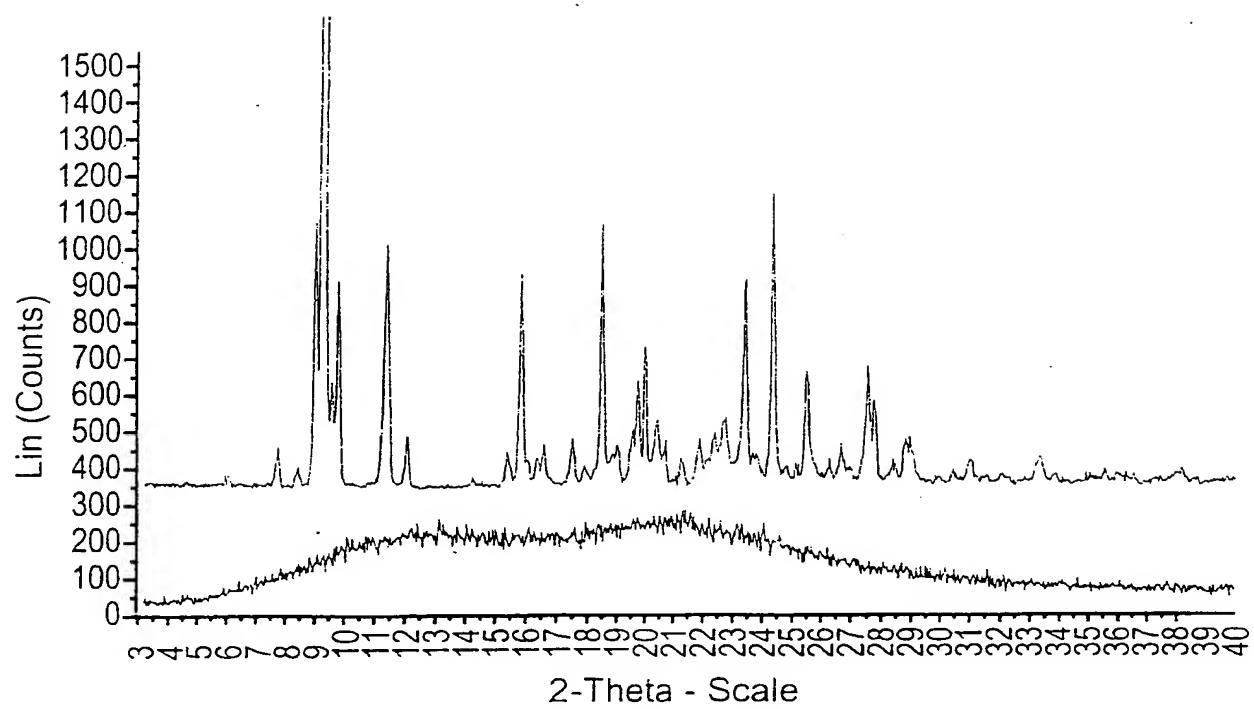
30

35

40

45

1/1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/02940

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/64 A61K9/16 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 852 140 A (NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LIMITED) 8 July 1998 (1998-07-08) claims 1,6,7 ----	1-10
A	US 5 914 336 A (DRECKMANN-BEHRENDT) 22 June 1999 (1999-06-22) cited in the application claim 1 ----	1-10
A	WO 96 26197 A (HOECHST JAPAN LIMITED) 29 August 1996 (1996-08-29) page 1, line 1 - line 9 page 9, line 21 -page 10, line 3 ---- -/-	1-10

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 August 2001

Date of mailing of the international search report

23/08/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Benz, K

Best Available Copy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/02940

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation or document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 01 10441 A (TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.) 15 February 2001 (2001-02-15) page 4, line 31 -page 5, line 12 page 9, line 24 -page 10, line 14 claims 52-54 -----	1,10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/02940

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
EP 852140	A 08-07-1998	AU 702088	B	11-02-1999	
		AU 6669396	A	12-03-1997	
		NO 980549	A	02-04-1998	
		NZ 315089	A	29-06-1999	
		CA 2228907	A	27-02-1997	
		CN 1192677	A	09-09-1998	
		CZ 9800326	A	17-06-1998	
		WO 9706781	A	27-02-1997	
US 5914336	A 22-06-1999	NONE			
WO 9626197	A 29-08-1996	JP 8225555	A	03-09-1996	
		JP 8225554	A	03-09-1996	
		AT 194607	T	15-07-2000	
		BR 9607295	A	25-11-1997	
		CA 2213693	A	29-08-1996	
		CN 1175948	A	11-03-1998	
		DE 69609314	D	17-08-2000	
		DE 69609314	T	13-06-2001	
		EP 0812320	A	17-12-1997	
		ES 2150105	T	16-11-2000	
		GR 3034605	T	31-01-2001	
		PT 812320	T	29-12-2000	
		US 6096779	A	01-08-2000	
WO 0110441	A 15-02-2001	AU 6902600	A	05-03-2001	

Best Available Copy

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/02940

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 A61K31/64 A61K9/16 A61K9/20

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
A	EP 0 852 140 A (NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LIMITED) 8. Juli 1998 (1998-07-08) Ansprüche 1,6,7 ---	1-10
A	US 5 914 336 A (DRECKMANN-BEHRENDT) 22. Juni 1999 (1999-06-22) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1 ---	1-10
A	WO 96 26197 A (HOECHST JAPAN LIMITED) 29. August 1996 (1996-08-29) Seite 1, Zeile 1 - Zeile 9 Seite 9, Zeile 21 -Seite 10, Zeile 3 ---	1-10 -/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen
- *' A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *' E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *' L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweiteilhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *' O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *' P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- *' T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *' X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *' Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *' &' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
16. August 2001	23/08/2001

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl.
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Benz, K

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Ir nationales Aktenzeichen
PCT/EP 01/02940

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie ²	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr
P, X	<p>WO 01 10441 A (TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.) 15. Februar 2001 (2001-02-15) Seite 4, Zeile 31 -Seite 5, Zeile 12 Seite 9, Zeile 24 -Seite 10, Zeile 14 Ansprüche 52-54</p> <p>-----</p>	1,10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

II. Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/02940

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie			Datum der Veröffentlichung
EP 852140	A 08-07-1998	AU	702088	B	11-02-1999
		AU	6669396	A	12-03-1997
		NO	980549	A	02-04-1998
		NZ	315089	A	29-06-1999
		CA	2228907	A	27-02-1997
		CN	1192677	A	09-09-1998
		CZ	9800326	A	17-06-1998
		WO	9706781	A	27-02-1997
US 5914336	A 22-06-1999	KEINE			
WO 9626197	A 29-08-1996	JP	8225555	A	03-09-1996
		JP	8225554	A	03-09-1996
		AT	194607	T	15-07-2000
		BR	9607295	A	25-11-1997
		CA	2213693	A	29-08-1996
		CN	1175948	A	11-03-1998
		DE	69609314	D	17-08-2000
		DE	69609314	T	13-06-2001
		EP	0812320	A	17-12-1997
		ES	2150105	T	16-11-2000
		GR	3034605	T	31-01-2001
		PT	812320	T	29-12-2000
		US	6096779	A	01-08-2000
WO 0110441	A 15-02-2001	AU	6902600	A	05-03-2001

Best Available Copy